

Et ailleurs...?

Antoine de Torrenté

Psoriasis: nouveau traitement?

La question

Le psoriasis est une affection inflammatoire chronique médiée par les lymphocytes T. Les atteintes modérées à sévères affectent gravement la qualité de la vie. Les traitements locaux sont peu efficaces et difficiles à suivre. Le ponesimod est un antagoniste fonctionnel du récepteur 1 de la sphingosine-1-phosphate (S1PR1). Le ponesimod induit l'internalisation du S1PR1 et prévient la sortie des tissus lymphoïdes des lymphocytes T et B et réduit rapidement leur taux circulant. Cet effet est rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Quel est l'efficacité, la tolérance et la sécurité du ponesimod en cas de psoriasis modéré à sévère?

La méthode

Cette étude de phase 2 est parallèle, randomisée en double aveugle. Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 60 ans avec un score PASI (Psoriasis Area Severity Index, score de 0 à 72) de 10 au moins et 10% de surface cutanée atteinte au moins. Deux périodes de randomisation ont été instituées: (1.) Patients randomisés dans un rapport de 1:2:2 pour recevoir un placebo ou le ponesimod à dose de 20 ou 40 mg/j pendant 16 semaines. (2.) Pour

la phase de maintenance, les patients sous placebo ont continué leur traitement. Les patients sous ponesimod ont été randomisés 1:1 pour continuer le ponesimod à la même dose ou pour recevoir le placebo. Les patients ont été suivis aux jours 8, 15 et aux semaines 3, 8, 16, 22, 28 et 29. Le score PASI a été évalué à chaque visite ainsi que le score PGA (Physician's Global Assessment score: 0 = pas de lésion, 5 = lésions sévères). Les patients se sont auto-évalués selon ce dernier score. L'issue primaire d'efficacité était une réduction du score PASI de 75% à 16 semaines. Le score secondaire d'efficacité était un PGA de 0 à 1.

Les résultats

326 patients ont été randomisés et 123 n'ont pas terminé l'étude. A la semaine 16, 46% des patients sous ponesimod (20 ou 40 mg) ont atteint l'issue primaire d'efficacité contre 13,4% des contrôles ($p < 0,001$). Dans la période de maintenance, PASI 75 a été atteint chez 71,4% des patients sous ponesimod 20 mg à la 28^e semaine et 77,4% avec une dose de 40 mg.

Les problèmes

On est surpris du taux élevé de patients n'ayant pas terminé l'étude mais 31 recevaient le placebo et les autres ont arrêté par manque d'efficacité. Le haut taux de réponses positives à la semaine 28 est peut-être dû à une propor-

tion élevée de patients ayant répondu à la phase d'induction. Quatre patients ont développé un bloc a-v du 2^e degré, complication connue de cette classe thérapeutique qui comprend aussi le fingolimod pour la sclérose en plaques. Finalement, le sponsor (Actelion Pharm.) a pris une part active dans l'étude: design, données, rédaction mais tous les auteurs ont confirmé la validité des résultats.

Commentaire

Le ponesimod est très probablement plus efficace que le placebo. Cette classe de médicaments doit néanmoins être manipulée avec prudence avec une faible dose le premier jour avec un contrôle ECG pour détecter les troubles de la conduction a-v. Le ponesimod peut aussi conduire à des signes d'hépatotoxicité particulièrement chez des patients obèses comme c'est souvent le cas chez les malades atteints de psoriasis. Le ponesimod, comme le fingolimod, peut provoquer de la dyspnée (26% des patients sous 40 mg) le S1PR1 étant aussi exprimé dans la musculature bronchique. Un avantage du ponesimod est sa réversibilité en une semaine environ avec une remontée des lymphocytes. Donc: succès avec prudence pour une affection qui peut être débilitante.

Vaclavkova A, et al. *Lancet*. 2014;384:20136.

Pratiquer la médecine comme on a été éduqué?

Une étude américaine a examiné la relation entre les dépenses générées par des médecins praticiens et leur lieu de formation. Résultats: plus «dépensier» le lieu de leur formation (universités prestigieuses) et plus affluent le lieu où ils pratiquent plus les dépenses par patient sont élevées, en moyenne \$2000 de plus que les médecins formés dans des régions moins favorisées. Comme on fait son lit on se couche...

Chen C, et al. *JAMA*. 2014;312:2385.

Metformine et acidose lactique

On se souvient des cas d'acidose lactique provoqués par la phenformine (retirée du commerce), en particulier chez des patients en insuffisance rénale. La metformine, aussi de la classe des biguanides, est beaucoup plus sûre. En général, la metformine provoque un

cas d'acidose lactique chez 3 à 10/100 000 patients-années. La sécurité: pour des patients avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 45 ml/mn (stade trois d'insuffisance rénale), la dose maximale ne doit pas dépasser 1000 mg/j. En dessous de 30 ml/mn, il faut éviter la prescription.

Inzucchi SE, et al. *JAMA*. 2014;312:2668.

Index glycémique: notion inutile?

L'index glycémique est une mesure de la capacité d'un sucre à élever la glycémie après ingestion. Il est recommandé de plutôt consommer des sucres dits «lents». Une étude rigoureuse pratiquée chez des volontaires obèses dans des unités métaboliques a testé quatre régimes différents: régime avec hydrates de carbone élevé (60% des calories) soit avec un index glycémique élevé ou bas; régime avec 40% d'hydrates de carbone avec index glycémique élevé ou bas. Résultats:

contrairement à la notion admise, les régimes avec des sucres à index bas ont provoqué plus de résistance à l'insuline et n'ont pas amélioré le profil lipidique. Mais une chose est sûre: meilleurs résultats avec un régime à 40% d'hydrates de carbone peu importe l'index glycémique.

Sacks FS, et al. *JAMA*. 2014;312:2531.

Nouveaux anticoagulants oraux

Une métaanalyse de six études de haute qualité comprenant ~57 000 patients démontre que, comparés aux antivitamine K ou à l'acide acétylsalicylique, les nouveaux anticoagulants oraux, quelle que soit leur classe, provoquent env. la moitié moins d'hémorragies cérébrales: Odds ratio 0,49. La fin des antivitamines K?

Vespa PM, et al. *JAMA*. 2014;312:2562.